

Aus der II. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel

Vorsteher: Prof. Dr. H. Ludwig

**Phlebitiden und Thrombosen
großer Körpervenen als Begleiterscheinungen
der Behçetschen Krankheit**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PETER BOOLUKOS

von Kingston, N.Y., USA

1960

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

1419

Aus der II. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel

Vorsteher: Prof. Dr. H. Ludwig

**Phlebitiden und Thrombosen
großer Körpervenen als Begleiterscheinungen
der Behçetschen Krankheit**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PETER BOOLUKOS

von Kingston, N.Y., USA

1960

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. H. Ludwig

Tag der Promotion: 28. Januar 1959



Erschienen in den «Helvetica Medica Acta», Vol. 27 (1960), Fasc. 3



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Unter Behçet-Syndrom versteht man eine Trias: aphthöse Geschwüre der Mundschleimhaut und der Genitalien und (meist beidseitige) recidivierende Hypopyon-Uveitis. Andere Manifestationen wie Erythema nodosum, Pyodermien, unspezifische Hauthyperreaktivität, Arthritis, Thrombophlebitis und Beteiligung des Zentralnervensystems sind mit dem Syndrom gelegentlich assoziiert. Obwohl noch einige Zweifel an der Einheitlichkeit der beschriebenen Krankheitsbilder bestehen, glauben wir, daß die Anzahl ähnlicher bis heute publizierter Fälle uns erlaubt, im Behçet-Syndrom ein eigenes klinisches Krankheitsbild zu sehen. Endgültig kann erst darüber entschieden werden, wenn einmal die Ätiologie einwandfrei geklärt ist.

Die Augensymptome stehen meist im Vordergrund und führen nicht selten zur Erblindung. Eine ebenfalls schwerwiegende Komplikation liegt in der (seltenen) Beteiligung des Zentralnervensystems, welche sogar ad exitum führen kann (10, 21, 52). Die Mund- und Genitalulcera können sehr schmerzhaft sein und die Nahrungsaufnahme erschweren (27); sie recidivieren oft, sind aber im allgemeinen nur ein Problem sekundärer klinischer Bedeutung. Obwohl das Krankheitsbild beim Bestehen der drei Symptome leicht erkennbar ist, muß man daran denken, daß nicht immer alle drei Komponenten gleichzeitig auftreten, da sie mit mehrjährigem Intervall aufeinander folgen können (81). *Curth* (17) ist der Meinung, daß zwei Hauptsymptome genügen, um die Diagnose zu stellen. Wir glauben sogar, daß man bei Vorhandensein von nur einem Hauptsymptom mit einer oder mehreren Begleiterscheinungen, wie Erythema nodosum, Thrombophlebitis usw., an ein Behçet-Syndrom denken sollte, da in diesen Fällen die anderen Hauptsymptome später zu folgen pflegen. Das alleinige Auftreten von Mund- oder Genitalaphthen läßt hingegen nicht auf ein Behçet-Syndrom schließen.

Nach *Feigenbaum* (23) soll *Hippokrates* erstmals diese Trias beschrieben haben (?). Nach *Franceschetti* (28) beobachtete *Janin de Combe Blanche* die recidivierende Hypopyon-Uveitis zum ersten Mal im Jahre 1772, während *Bitsch* (11) als erster in der deutschen Literatur im Jahre 1879 einen Bericht über recidivierende Hypopyon-Iritis verfaßte. Die Krankheit hat wegen des schweren Augenleidens zuerst das Interesse der Ophthalmologen auf sich gezogen. Später richteten die Dermatologen

ihr Augenmerk auf die Krankheit wegen der Aphthen und anderer interessanter Hauterscheinungen (1). Behçet selber beschrieb seine Beobachtungen in den Jahren 1937–1940 (7, 8, 9). Er hat wohl als erster betont, daß die drei Hauptsymptome eine Einheit bilden.

Die Behçetsche Krankheit kommt am häufigsten im östlichen Mittelmeergebiet vor (27). Es sind aber auch zahlreiche Fälle in Mitteleuropa, Italien, England, Skandinavien, Rußland, Japan und in den Vereinigten Staaten beschrieben worden. Die meisten Fälle betreffen das männliche Geschlecht (75%) und kommen in der Altersgruppe zwischen 15 und 45 Jahren vor (17). In der Schweiz ist das Krankheitsbild zum mindesten in seiner klassischen Form selten, weshalb wir einen Fall mitteilen, bei dem es zu Thrombosen in großen Venen kam, was dem Krankheitsbild ein besonderes Gepräge gab. Während Thrombophlebitiden kleiner, umschriebener Venenstränge in ca. 10% der Fälle beobachtet wurden und, wenn man genau darauf achtet, wohl noch häufiger sein dürften (27), ist eine Thrombose einer Hohlvene bisher nur bei einem Fall festgestellt worden (59).

Eigene Beobachtung

E. St., ♂, geb. 4. Sept. 1918. – In der Familie keine Tuberkulose, kein Krebs, keine Heredopathien. Der in Basel geborene Patient hat die Schweiz mit Ausnahme eines Ferienaufenthaltes in Metz nie verlassen. Er hatte 1924 Masern, 1943 eine Grippebronchitis von 14 Tagen, sonst war er nie krank. Am 29. Jan. 1947 trifft beim Fußballspiel der Ball das linke Auge. Augenärztliche Behandlung (Dr. Senn) bis 14. April 1947 wegen Contusio maxillae et Contusio bulbi sin. mit Maculaödem. Bei Abschluß der Behandlung ist die Sehkraft normal. Es bleiben pigmentierte Narbenherde im zentralen Fundus links zwischen Macula und Papille und peripher. Am 26. Aug. 1947 findet auf Veranlassung der Suva eine Kontrolle statt, die mit Ausnahme einer kleinen Netzhautnarbe ganz normalen Befund ergibt. Am 16. Okt. 1947 sucht der Patient wieder den Augenarzt auf, der eine oberflächliche, doppelseitige Iridocyclitis feststellt. Behandlung am 5. Nov. 1947 abgeschlossen.

1951 4 Monate in Behandlung wegen Iridocyclitis. Anfangs Februar 1952 in der Universitätsaugenklinik (Prof. Rintelen) «Iridocyclitis beidseits mit Chorioretinitis serosa centralis». Die Iritis recidiviert annähernd 10mal im Verlaufe des Jahres. Von Dezember 1952 auf Januar 1953 ist der Patient wieder 14 Tage im Augenspital wegen rechtsseitiger Iritis und Netzhautvernarbung. Solche Schübe von Netzhautentzündung treten nur 6–8mal jährlich auf und dauern 1–2 Wochen, betreffen beide Augen, das rechte etwas häufiger als das linke.

12. Juni 1954 Hypopyon rechts, das innerhalb weniger Tage verschwindet.

Anfang September 1955 rechtsseitige Iritis mit vermindertem Sehvermögen. Der Patient ist unfähig, mit dem rechten Arm zu arbeiten. Das rechte Ellenbogengelenk und das rechte Handgelenk sind schmerzhaft. Am rechten Handrücken rote, leicht erhabene, fünffrankenstückgroße Flecken. Kein Juckreiz, kein Fieber. Nacheinander treten zwei weitere Flecken um den rechten Ellenbogen auf. Rechter Unterarm und rechter Ellenbogen geschwollen; tastbarer, schmerzhafter Strang volar gelegen. Nach zehntägiger Ruhe (Salbentherapie) nimmt der Patient die Arbeit wieder auf, muß diese aber nach zwei Tagen wegen Schmerzen aussetzen. Temperatur während drei Wochen abends 37,7°. Therapie: 4 Penicillinspritzen und 25 Terramycinkapseln. Wegen verschlechterten Allgemeinzustands und Gesichtsschwellung wird der Patient eingewiesen.

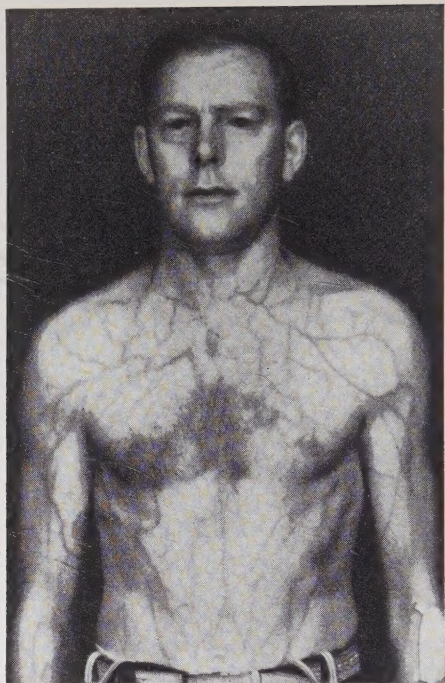


Abb. 1. Kollateralkreislauf am Thorax bei Thrombose der V. cava superior.

Vom 20. Sept. bis 29. Nov. 1955 auf der zweiten Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel (E. St. 1588/55).

Status:

Auffällig sind der dicke Hals mit Gesichtscyanose und Ödem beider Augenlider, ferner eine deutlich sichtbare Venenzeichnung des Thorax, vor allem rechts (Abb. 1). Der rechte Arm ist dicker als der linke mit leicht eindellbarem Ödem. Auf beiden Armen sind mehrere Papeln sichtbar.

Gesicht: Asymmetrisch wegen Ödems der rechten Wange, Cyanose der Schleimhäute.

Augen (22. Sept. 1955). – *Rechts:* vermehrter Eiweißgehalt in der Vorderkammer, in welcher sich ziemlich viele zirkulierende Zellen befinden. Iris reizfrei. Glaskörper diffus getrübt mit vielen punktförmigen Einlagerungen. Fovea: zentraler Reflex fehlend, Struktur unregelmäßig, kleine Hämorrhagien um 11 Uhr. Fundus sonst o. B. – *Links:* keine pathologischen Veränderungen. – *Diagnose:* Iridocyclitis und Retinitis centralis rechts (Dr. Ochsner, Universitätsaugenklinik).

Mundhöhle: Es sind zwei Aphthen vorhanden: eine am linken Zungenrand und eine am Zahnfleisch des linken Unterkiefers neben drei alten Narben. Die Aphthen sind schmerzhaft. *Zahnrontgen* (29. Sept. 1955): Granulome 6 und 5.

ORL-Befund: Nasenschleimhaut stark gerötet, Sekretvermehrung, keine Eiterstraße. Nebenhöhlen diaphanoskopisch o. B. Starke Rötung der Mundschleimhaut. Tonsillen mittelgroß, zerklüftet, vereinzelte Pfropfe, beide Tonsillen sind adhären, und auf Druck tritt Preßsaft aus. Im ganzen Rachen fällt eine starke, gleichmäßige Schleimhautrötung auf. Ohren normal. *Beurteilung:* Trotz der negativen Anamnese

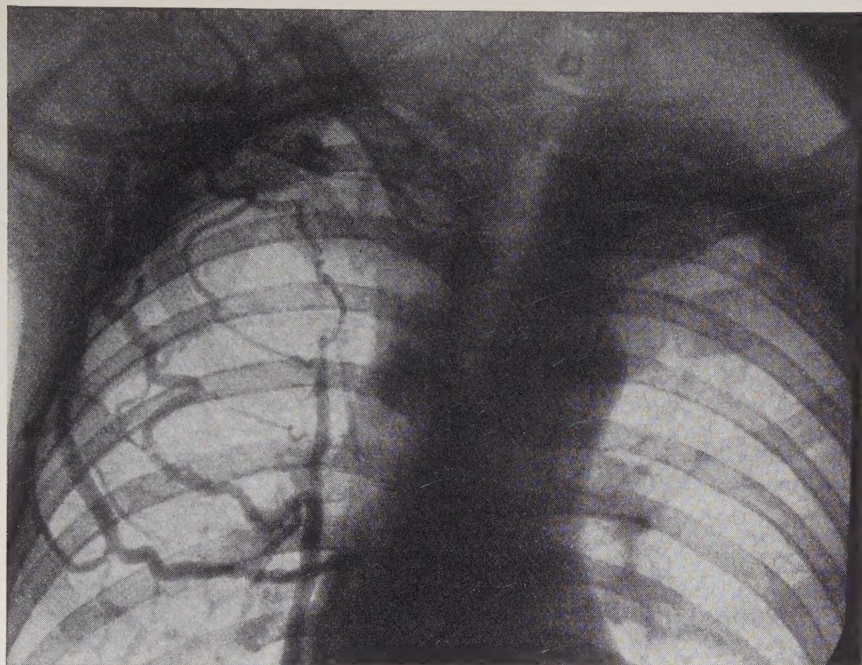


Abb. 2. Venographie des rechten Cava-superior-Gebietes von der V. brachialis aus. Die Vv. axillaris, anonyma und cava superior haben sich nicht gefüllt. Reiches Geflecht von Kollateralen. Starke Erweiterung der geschlängelten Intercostalvenen.

besteht eine *chronische Tonsillitis*. Die starke Schleimhautrötung im Bereiche der gesamten oberen Luftwege ist durch die bestehende *venöse Stauung* verursacht (Dr. Tanner, ORL-Klinik).

Thorax: Deutlich sichtbare Venenzeichnung an der Thoraxoberfläche. Lungen und Herz: o. B. Blutdruck 125/80 mm Hg. Pulsfrequenz 88. Ekg. physiologisch. – *Thoraxröntgen* (21. Sept. 1955): Herzschatten normal konfiguriert. V.-cava-superior-Schatten etwas verbreitert. Unter beiden Schlüsselbeinen wölbt sich aus dem rechten und linken oberen Mediastinum ein weichteildichter Schatten vor. Trachea normal weit und mit normalem Verlauf. Lunge und Zwerchfell beidseits normal (Prof. Zdansky). – *Venographie des Cava-superior-Gebietes* (24. Sept. 1955) (25 cm³ 50% Joduron in rechte V. brachialis): Die Vv. axillaris, anonyma und cava superior kommen nicht zur Darstellung. Statt dessen füllt sich ein reiches Geflecht erweiterter Kollateralen im Bereiche der Fossa supraclavicularis und supraspinata sowie in der Axilla. Die Intercostalvenen sind beträchtlich erweitert, zeigen geschlängelten Verlauf und führen das Kontrastmittel der V. mammaria interna zu (Prof. Zdansky) (s. Abb. 2).

Tomographie des Mediastinums (7. Okt. 1955): Der Schatten der V. azygos ist vergrößert, was auf eine Stauung in diesem Gefäß schließen läßt. Sonst sind keine Auffälligkeiten vorhanden. – *Oesophaguspassage*: normal. – *Kymogramm des Mediastinums* (8. Okt. 1955): Im Bereich der Cava superior und der V. anonyma dextra sind keine pulsatorischen Exkursionen vorhanden. Oberhalb der V. anonyma sind am rechten Mediastinalrand unterhalb des rechten Schlüsselbeins systolisch-expansive Pulsa-

tionen, die durch die brachiocephalen arteriellen Gefäße bedingt sind. Der Herzgefäßschatten zeigt im übrigen normale Pulsationen. Der Befund spricht für Thrombosierung der V. cava superior und der V. anonyma dextra (Prof. Zdansky).

Abdomen: Oberflächliche Venen dilatiert, Anfang eines Caput Medusae mit Richtung des Blutstromes von oben nach unten. Milz eben palpabel mit glatter Oberfläche. Leber nicht vergrößert. Colon descendens spastisch kontrahiert. – *Genitalien:* Am Scrotum sind einige Pusteln und ein Ulcus sichtbar. – *Beine:* Keine Varicen, keine Thrombosen. – *Reflexe:* o. B.

Blutanalysen: Senkungsreaktion 25/56 mm. Hämoglobin 95%, Erythrocyten 4,9 Mill., Leukocyten 8300 (Segmentkernige 75%, Stabkernige 2%, Eosinophile 0,3%, Basophile 0,4%, Lymphocyten 10,7%, Monocyten 11,3%). Gesamteiweiß 7,44 g%, A/G = 1,16. Fibrinogen 488 mg%. Serumelektrophorese (30. Sept. 1955): Gesamteiweiß 7,05 g%. Albumine 3,50, Globuline 3,55 (α_1 8,0% = 0,55, α_2 12,7% = 0,90, β 13,2% = 0,93, γ 16,4% = 1,16 g%) A/G = 0,99. Harnstoff 23 mg%, Rest-N 30 mg%, Plasmaeiweißjod 4,7 γ %, Bilirubin, Takata, Thymol und Prothrombin normal.

Serologische Reaktionen für Wassermann, Citochol, Kahn, Paul-Bunnell, Q-Fever, Leptospiren, Typhus, Paratyphus, Bang, Dysenterie E, Coxsackie, Toxoplasma, Kälteagglutination, direkter Coombs-Test, Anti-Streptolysintiter: nicht pathologisch.

Hautbiopsien

1. *Haut vom linken Oberarm* (30. Sept. 1955) (s. Abb. 3): Größeres Gefäß mit schwerer Wandentzündung und Thrombose. Sämtliche Wandschichten sind leukocytär infiltriert. Der Entzündungsprozeß geht auch auf das anliegende Fettgewebe über. Auch die feineren Gefäße im subcutanen Gewebe und im Corium zeigen einen entzündlichen Reizzustand. Ein größeres Gefäß ist thrombotisch völlig verschlossen. Die Muskulatur zeigt keine wesentliche Entzündung. Diagnose: *Panarteriitis*. Starke diffuse Wandentzündung mit thrombotischem Gefäßverschluß (Prof. S. Scheidegger).

2. *Haut vom linken Vorderarm* (19. Okt. 1955). Corium: Faser Vermehrung bei umschriebener Nekrose der Epidermis, Fibroblastenwucherung neben Vermehrung von Rundzellen und wenigen Granulocyten. An einer Stelle sind kleine Gefäße von Entzündungszellen durchsetzt. Diese Infiltrate sind vor allem perivascular, setzen sich in das faserreiche subcutane Gewebe fort und finden sich auch im Perimysium internum der Muskulatur. Die Muskulatur zeigt leichte regressive Faser Veränderung mit Verlust der Querstreifung. Diagnose: *chronische proliferierende Entzündung der Cutis mit umschriebener Angiitis*. Entzündliche Infiltrate im subcutanen Gewebe und in der Skelettmuskulatur (Prof. S. Scheidegger).

Es scheint somit eine *aufsteigende Thrombophlebitis der Venen des Vorderarms, des Arms, der V. axillaris* und schließlich der *V. cava superior* vorzuliegen. Als Entstehungsursache für die Thrombophlebitis und die recidivierende Iridocyclitis wird eine Fokalinfection (chronische Tonsillitis) in Betracht gezogen.

Verlauf

Schon am vierten Tag des Spitalaufenthaltes erscheinen Hals und Gesicht weniger geschwollen. Am 30. Sept. Temperaturanstieg auf 37,5° und Beginn einer Antibiotica-Prednison-Therapie (Achromycin: 3 g und absteigend bis $\frac{3}{4}$ g pro Tag, Deltacortril: 40 mg pro Tag). Schon am 3. Okt. ist ersichtlich, daß sowohl die Aphthen wie die Pyodermien an den Extremitäten in Rückbildung begriffen sind. Am 7. Okt. wird röntgenologisch deutlich Verschmälerung des Gefäßbandes festgestellt. 16. Okt.: Die Blutsenkungsgeschwindigkeit hat sich normalisiert. Der Halsumfang hat weiterhin an Umfang abgenommen. Die Mund- und Genitalaphthen sind unter Narbenbildung abgeheilt. 22. Okt.: strohhalm dicker druckdolenter thrombophlebitischer Strang in

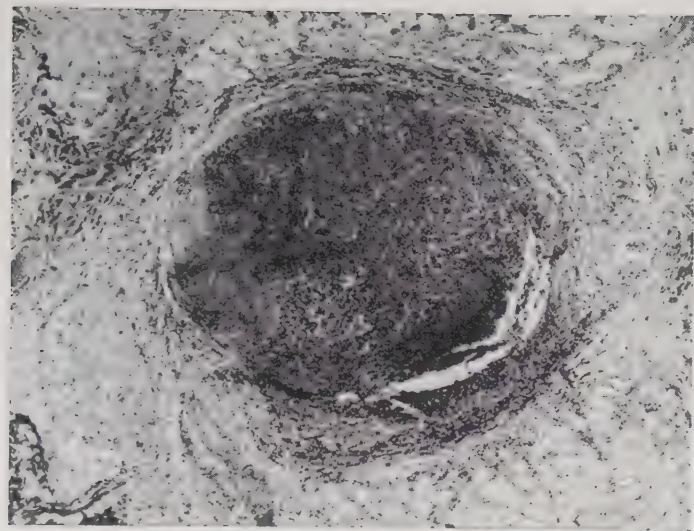


Abb. 3. Hautbiopsie vom linken Arm. Panarteritis mit thrombotischem Gefäßverschuß.
Übergreifen des Entzündungsprozesses auf das benachbarte Fettgewebe.

der linken Axillargegend, gleichzeitig tritt ein Herpes genitalis an der Glans penis auf. Neue Aphthen auf Praeputium und weitere Aphthen auf der Innenseite der Ober- und Unterlippe. 30. Okt.: Genitalulcera und Mundaphthen unter Fortsetzung der gleichen Therapie verschwunden. Einzig neues Bläschen auf Zungenspitze. Im Kollateralkreislauf der linken Thoraxseite ist eine langsam zunehmende Thrombosierung festzustellen mit Erweiterung der Venen sowohl der linken Schultergegend wie auch des linken Epi- und Hypogastriums. 15. Nov.: Zahnextraktion 6 oben rechts. 29. Nov.: Bei deutlicher Besserung des Allgemeinzustandes und Abheilung der Mundaphthen und der Genitalulcera, aber bei sehr ausgeprägten Venenerweiterungen der linken Thoraxseite wird der Patient nach Hause entlassen.

Spitaldiagnose: 1. Behçet-Syndrom. 2. Thrombose der V. cava superior und der V. anonyma dextra. 3. Phlebitis migrans des rechten Arms.

Nachkontrolle Juni 1958

Seit dem Austritt aus dem Spital (29. Nov. 1955) sind Scrotalgeschwüre ungefähr drei Mal aufgetreten, während die Ulcera an der Lippen-, Mund- und Zungenschleimhaut mehrmals recidivierten. Die Ulcera heilen in ca. 8–10 Tagen. Der Patient behauptet, daß sich das Augenleiden unter Ultracorten-Behandlung und nach einer späteren Tonsillektomie gebessert hat. Ultracorten wurde nach dem Austritt ein Jahr lang verabreicht. Nach Beendigung der Ultracorten-Behandlung sind die Ulcera wieder häufiger aufgetreten; allerdings waren sie auch während der Behandlung gelegentlich vorhanden.

Jetzt besteht ein ca. 4×3 mm großes, glattrandiges, oberflächliches, ca. 1 mm tiefes Ulcus des linken Zungenrandes mit grauem Belag. Ränder nicht unterminiert. Am Scrotum nur wenige strahlige Narben. Keine Iritis (die Iritisschübe scheinen seltener und milder geworden zu sein). Eine intracutane Kochsalzinjektion von 0,1 cm³ ergibt nach 24 bzw. 48 Stunden keine Reaktion. Am Zentralnervensystem keine pathologischen Befunde. An der Vorderseite des rechten Unterschenkels kleiner, erythema-nodosum-artiger, etwas derber, leicht erhabener, livid gefärbter, von einem schmalen roten Hof umgebener Knoten. Nach Aussage des Patienten kommen solche Knoten gelegentlich an den Extremitäten vor, jedoch ohne zeitlichen Zusammenhang mit den aphthösen Ulcerationen. Das Stauungssyndrom der Venen am Abdomen ist in der Zwischenzeit ausgeprägter geworden.

Epikrise:

Der jetzt vierzigjährige Patient leidet seit elf Jahren an *recidivierender Iridocyclitis verbunden mit Chorioretinitis*. Wenn das Vorderkammerwasser auch gelegentlich zahlreiche Zellen enthielt, ist ein typisches *Hypopyon* erst drei Jahre nach Beginn der Erkrankung beobachtet worden. Seit fünf Jahren sind auch *recidivierende aphthöse Ulcerationen an Mundschleimhaut und Genitalien* aufgetreten. Eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes war während dieser Zeit nicht vorhanden.

Im Sommer 1955 tritt eine Arthritis des rechten Hand- und Ellenbogengelenkes verbunden mit Hauteffloreszenzen am rechten Arm auf. Im September 1955 erscheinen plötzliche Schwellungen des rechten Armes, der Hals- und Gesichtsregion. Nach Spitaleinweisung finden wir mittels Venographie, Tomogramm und Kymogramm eine *ausgedehnte Thrombosierung der Vv. axillaris, anonyma und cava superior rechts*. Im weiteren Verlauf stellt sich eine zunehmende Erweiterung der oberflächlichen Thoraxvenen mit Richtung

des Blutstroms von oben nach unten ein. Gleichzeitig treten schubweise Blasen, Pyodermien und Ulcera von Mund und Genitalien sowie derbe, ca. mandelgroße Knoten an beiden Armen auf. Die bioptische Diagnose von zwei solchen Knoten lautet: Panarteriitis mit thrombotischem Gefäßverschluß und chronisch-vernarbende Entzündung der Cutis. Es bestand leichtes Fieber, erhöhte Blutsenkung und erhöhtes Fibrinogen bei normalem Albumin- und Globulingehalt. Sämtliche serologischen Reaktionen waren negativ. Interessant war das Auftreten einer lokalen Reaktion mit Pustelbildung sowohl an der Einstichstelle für das Venogramm als auch am Ort der Biopsie. Vor allem die Symptome von seiten der Augen sind seither nur noch schwach und in größeren Abständen aufgetreten. Die Achromycin-Prednison-Behandlung hatte eine deutliche Besserung, wenn auch keine Heilung zur Folge. Ob die Sanierung zweier Granulome und die Tonsillektomie zu dieser Besserung beigetragen haben, läßt sich nicht feststellen.

Außergewöhnlich sind an dem von uns beobachteten Fall die ausgedehnten Venenthrombosen im Bereich der V. cava superior mit Ausbildung eines weitverzweigten Kollateralkreislaufs. Thrombophlebische Schübe am rechten Arm unter dem Bild einer Thrombophlebitis migrans sind diesen Thrombosen kurz vorausgegangen. Wenn wir die histologisch festgestellte Gefäßbeteiligung an der Haut hinzurechnen und die bekannte Tatsache, daß der Augenprozeß als Gefäßläsion der hinteren Bulbuspartien beginnt, müssen wir dem Gefäßfaktor, und zwar einem *entzündlichen Gefäßfaktor*, eine große Bedeutung in der Entstehung des Behçet-Syndroms beimessen.

Differentialdiagnose:

Alle Erkrankungen mit Beteiligung der Augen, der Haut und der Schleimhäute werden als oculo-cutaneo-mucöse Syndrome zusammengefaßt (53). Zu ihnen gehören außer dem Behçet-Syndrom auch:

Das *Stevens-Johnson-Syndrom* («ectodermose érosive pluriorificielle»). Die Mundulcerationen und die der Genitalgegend sind ausgedehnter und tiefer als bei den Behçetschen Aphthen und recidivieren weniger oft. Sie betreffen in der Genitalgegend vorwiegend die Schleimhäute, während die Ulcera am Scrotum für das Behçet-Syndrom charakteristisch sind. Die Augenauffektion beschränkt sich auf Conjunctivitis und Keratitis und betrifft nie das Innere des Bulbus. Gelenkschmerzen und Genitalulcera sind ebenfalls charakteristisch für dieses Bild. Die vielfältigen Hauterscheinungen, meist als Erythema exsudativum multiforme, lokalisieren sich vorwiegend an den Vorderarmen und Händen.

Das *Reiter-Syndrom*. Die Trias Gelenkschwellungen, Conjunctivitis und Urethritis bietet gegenüber dem Behçet-Syndrom keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, da einerseits die Aphthen und andererseits die Ulcera des Scrotums fehlen.

Besprechung der Symptome an Hand der Literaturangaben und der eigenen Beobachtung

1. Augen

Die Augensymptome können als erster, als zweiter oder sogar nach vielen Jahren als dritter Teil der Trias auftreten. Die Hypopyon-Uveitis ist klinisch gesehen das hervorstechendste ophthalmologische Symptom. Wir möchten aber betonen, daß sie nicht den primären Sitz der Augensymptome darstellt (37). Vorübergehende Sehstörungen werden zuerst durch Fundusveränderungen wie zentrale Chorioretinitis (1, 12, 17, 46), welche unser Fall zu Beginn des Augenleidens zeigte, Thrombophlebitis mit angrenzendem Netzhautödem (2, 27, 40) und flüchtige Glaskörpertrübungen verursacht. Schließlich wird der Uvealtrakt einbezogen, und sobald der Prozeß auf den vorderen Bulbusbereich übergreift, ruft er das typische Bild der Hypopyon-Uveitis hervor. Da der Erreger nie in der Vorderkammer, jedoch im subretinalen Exsudat, nachgewiesen werden konnte (67), nehmen wir an, daß das Virus seinen primären Sitz im hinteren Bulbusabschnitt hat.

Die Augen werden entweder gleichzeitig oder nacheinander betroffen. Am Anfang treten die Anfälle mit einem Intervall von 6–12 Monaten auf, und das Sehvermögen normalisiert sich nach jedem Anfall. Später hingegen bemerkt man eine progressive Visusverschlechterung nach häufigeren Anfällen. Letztere dauern 1–3 Wochen und werden von mehr oder weniger heftigen Kopfschmerzen begleitet. Sie treten immer häufiger, schließlich alle 3–6 Wochen, auf, wobei sich die Augen zwischen den Anfällen nicht mehr erholen können und nach verschiedenen langen Zeitspannen fast unweigerlich von Blindheit befallen werden (66). Blindheit kann verursacht werden durch:

1. Oclusio pupillae (69).
2. Sekundärglaukom (48, 60, 66).
3. Cataracta complicata (16, 46, 63).
4. Glaskörpertrübung (44, 57, 60, 63, 69, 74).
5. Ablatio retinae (17, 57, 69).
6. Opticusatrophie (36, 46, 48, 57, 63, 69, 74).

Das Hypopyon ist flüchtiger Natur und resorbiert sich gewöhnlich innert 1–3 Tagen. Die Anfälle beginnen mit Lichtscheu, Rötung und Schmerz. Die Untersuchung kann folgendes ergeben:

Ciliarinjektion, Hypopyon, hintere Synechien oder Pigment auf der Linsenvorderfläche, Glaskörpertrübung (seltener eine hintere Cortikalkatarakt [46, 63]), Chorioretinitis, Opticusatrophie. Andere Befunde wie Ablatio sind in den späteren Stadien wegen Medientrübungen nicht sichtbar.

Die Anfälle können sich trotz Amaurose wiederholen, und es empfiehlt sich sehr oft, wegen der starken Schmerzen die Enucleation vorzunehmen. Die Schmerzen verschwinden darnach, aber die Anfälle verbunden mit Schmerzen im zweiten Auge bleiben unbeeinflusst.

Die Hauptveränderungen waren an allen histologisch untersuchten Augen ungefähr dieselben (3, 12, 13, 17, 26, 27, 32, 37, 45, 52, 57, 66, 69, 70, 75, 80):

1. Netzhaut meist abgelöst, degeneriert und mit Rundzellen durchsetzt (Lymphocyten, Plasmazellen, wenige Eosinophilen). Zwischen Netzhaut und Aderhaut ausgedehnte Blutungen mit Leukocyten oder mehr seröser Exsudation.
2. Starke Entzündung der Uvea im Bereiche der Ora serrata (hier erfolgt der Durchbruch zum Glaskörper). Die übrige Aderhaut zeigt lymphocytäre, perivasculäre Infiltrate.
3. Glaskörperschrumpfung, bindegewebig organisiert.
4. Iris atrophisch, stark vascularisiert und mit polymorphkernigen Entzündungszellen durchsetzt; oft hintere Synechien.
5. Hypopyon (polymorphkernige Leukocyten).
6. Hornhaut nicht betroffen.
7. Manchmal bestand eine sogenannte Cyclitismembran, welche eine bindegewebige Membran darstellt, die sich von der Pars plana des Ciliarkörpers hinter der Linse zur anderen Seite erstreckt. Sie scheint aber nur für ältere, längst erblindete Bulbi typisch zu sein.
8. Opticusatrophie.

Das Wesentliche liegt in der Erkrankung des ganzen Bulbus. Sie nimmt ihren Anfang in den Fundusveränderungen und den Zentralgefäßen und greift später auf die Uvea mit Ciliarkörper und Iris über.

Da nach den ersten paar Anfällen das Sehvermögen infolge pathologischer Vorgänge an Retina, Glaskörper oder Linse progressiv abnimmt, kann man die Augenveränderung als wichtigstes Symptom der Trias bezeichnen.

Bei unserem Fall wurde vor acht Jahren im Anschluß an ein Trauma die Diagnose Netzhautödem bei Commotio bulbi rechts gestellt. Nachträglich ist man wohl berechtigt, sich zu fragen, ob damals schon eine Chorioretinitis serosa centralis bestanden hat, die dann im Laufe der Jahre in typische, beidseitig recidivierende Iridocyclitiden übergegangen ist.

2. Mundulcera

Sie beginnen meistens als schmerzlose, später schmerzhafte (27), oberflächliche Erosionen und sind gewöhnlich klein, glattrandig, wie ausgestanzt, ohne unterminierte Ränder und von einem schmalen roten Hof umgeben. Die Ulcusbasis ist mit einem grauen (17) oder gelblichen Belag bedeckt oder schon gereinigt. Sie kommen einzeln oder in der Mehrzahl vor (gewöhnlich an Lippen, Zunge, Zahnfleisch und Gaumen) und heilen meistens innert 10–14 Tagen mit oder ohne Narbenbildung. Sie brauchen nicht in zeitlichem Zusammenhang mit den Genitalgeschwüren zu stehen.

Eine Differenzierung zwischen diesen Aphthen und denjenigen der Stomatitis aphthosa einerseits und der recidivierenden Mundaphthen andererseits ist nur auf Grund der zusätzlichen Behçet-Symptome möglich.

Die Abgrenzung gegenüber der Mundaffektion beim Stevens-Johnson-Syndrom ist hingegen deutlich. Beim letzteren sieht man eine weiße bis graue Membran im Munde, welche sich abhebt, abgestoßen wird und eine

anfangs blutende, später mit koagulierte Blut versehene, tiefe, rauhe Ulceration der Schleimhaut zurückläßt. Diese Ulcerationen sind gewöhnlich von größerer Ausdehnung als beim Behçet-Syndrom und treten am häufigsten in den Wintermonaten auf. Die Differenzierung der Genitalgeschwüre gegenüber den Behçetschen Ulcera ist schwieriger. Die Augen zeigen gewöhnlich eine Conjunctivitis purulenta beim Stevens-Johnson-Syndrom, und eine Erblindung, welche bei dieser Krankheit selten resultiert, wird durch Hornhautaffektion verursacht (5).

Bei unserem Patienten konnten wir mehrere glattrandige, oberflächliche Ulcera der Zunge beobachten. Die Ränder waren nicht unterminiert, und die Ulcera wiesen keinen roten Hof auf.

3. Genitalulcera

Diese, insbesondere die scrotalen Ulcera, entwickeln sich folgendermaßen (10, 20, 62, 67, 79, 81): Es bildet sich zuerst eine Blase, anschließend eine Pustel. Diese kann platzen und ein Genitalgeschwür verursachen. Mehrere solche können konfluieren, die Größe eines Zeigfingerendgliedes (67) annehmen und oft einen unterminierten Rand aufweisen (43, 65, 67). Sie heilen oft unter Narbenbildung (es ist noch nicht abgeklärt, ob die Mundulcerationen auf entsprechende Weise entstehen, wohl aber sind Lippenblasen beobachtet worden [14, 15, 20, 26]).

Beim Manne kommen die Geschwüre meistens am Scrotum vor, ferner an der Glans penis und am Praeputium, bei der Frau an den großen und kleinen Labien, an der Vagina, der Portio und den angrenzenden Partien, sogar unterhalb der Labiocruralfalte (67). Es besteht kein Zusammenhang zwischen ihrem Auftreten und den Menses. Die Geschwüre an der Vulva können an sich vom *Ulcus vulvae acutum* (*Lipschütz*) nicht unterschieden werden (17, 62, 67).

Bei unserem Patienten beobachteten wir alle drei Entwicklungsstadien: Blasen, Pusteln und Ulcerationen mit Narben von alten Geschwüren. Diese Veränderungen sind charakteristisch für die Genitalläsionen beim Behçet-Syndrom.

Es sind zahlreiche histologische Untersuchungen der Ulcera vorgenommen worden (7, 10, 17, 26, 27, 39, 67), welche alle unspezifische Entzündung mit Angiitis und perivaskulären Infiltraten, oft mit Gefäßthrombosen (10, 27) ergaben. Das Auftreten der Mund- und Genitalgeschwüre kann von Fieber und Schüttelfrost begleitet sein (26, 42, 65). Es ist dies auch der Zeitpunkt, in dem sich eine unspezifische Hauthyperreaktivität nachweisen läßt.

4. Haut

Als Nebenerscheinungen der Trias treten gelegentlich Pyodermien, maculopapulöse, papulo-pustulöse und akneiforme Exantheme auf.

Ein sehr interessantes Phänomen stellt die *unspezifische Hauthyperreaktivität* dar (12, 15, 17, 18, 20, 26, 39, 41, 42, 43, 80). Nach intravenösen, intra-

und subcutanen Injektionen tritt eine starke lokale Rötung und Schwellung mit Pustelbildung an der Einstichstelle auf. Die Reaktion ist oft als Spätreaktion nach 24–48 Stunden nachweisbar (12, 20). Das Phänomen, welches zuerst von Weve (80) im Jahre 1923 nach einer subcutanen Injektion beobachtet wurde, kann man besonders in der Zeit, da die Hautläsionen in einem Schub auftreten, mittels einer intracutanen Injektion von 0,1 cm³ steriler, physiologischer Kochsalzlösung als Test benützen. Wichtiger als der Gebrauch dieses Phänomens als Test ist die Tatsache, daß es die Bewertung anderer intracutaner Proben, wie z. B. der Tuberkulinreaktion, erschweren kann und wohl gelegentlich falsche Bewertungen bedingt hat. In unserem Fall konnten wir die entzündlichen Reaktionen nach Injektionen während des Spitalaufenthaltes mehrmals beobachten, konnten sie hingegen anlässlich der Nachkontrolle, als keine frischen Ulcera in Entstehung waren, durch intracutane Injektion von physiologischer Kochsalzlösung nicht reproduzieren.

Eine weitere Hauterscheinung ist das *Erythema nodosum*, welches bei diesen Patienten sehr häufig vorkommt. Unter 106 Berichten sind wir auf 24 Fälle mit erythema-nodosum-artigen Hauteffloreszenzen gestoßen (7, 9, 12, 20, 26, 28, 29, 31, 39, 44, 46, 49, 51, 61, 62, 63, 65, 70, 71, 81). Diese Erscheinung wurde früher auf eine Tuberkulose bezogen. Samek und Fischer (65) wiesen in einem Knoten am Bein *Bacillus crassus* nach, und da sie denselben Erreger gleichzeitig im Blut und in einem *Ulcus vulvae acutum* zeigen konnten, glaubten sie, das *Erythema nodosum* sei auf septischem Wege entstanden. Es ist wahrscheinlich, daß die erythema-nodosum-ähnlichen Erscheinungen nicht direkt durch den Erreger hervorgerufen werden, sondern daß sie eine allergisch-hyperergische Teilerscheinung des ganzen Bildes darstellen.

Es ist zu bemerken, daß in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose erythema-nodosum-artige Effloreszenzen und nicht *Erythema nodosum* lautet, obwohl die Beschreibungen für letztere typisch sind.

Bei unserem Fall sahen wir an der Vorderseite des rechten Unterschenkels einen kleinen, erythema-nodosum-artigen, etwas derben, leicht erhabenen, livid gefärbten, von einem schmalen roten Hof umgebenen, auf Druck leicht dolenten Knoten. Nach Aussage des Patienten sind solche Knoten gelegentlich aufgetreten. Wir konnten jedoch keinen zeitlichen Zusammenhang mit dem schubweisen Auftreten der aphthösen Ulcerationen feststellen.

5. *Thrombophlebitiden*

(1, 3, 15, 27, 36, 39, 40, 55, 59, 60, 66, 69, 74, 82)

In der Literatur haben wir ca. 10% der Fälle mit Thrombophlebitis der Fundus- oder sonstiger Körpervenien gefunden. Dieses Symptom dürfte etwas häufiger sein, als berichtet wird, weil kleinere Venen unauffälligerweise betroffen werden können. France u. Mitarb. (27) berichten, daß bei 27%

der von ihnen aufgezählten 33 Fälle eine Thrombophlebitis vorhanden war. Bei zwei Fällen waren die Armvenen betroffen und bei einem sogar die V. cava inferior (59).

Wie *Adamantiades* (1, 2) und *France* u. Mitarb. (27) glauben auch wir, daß die Thrombophlebitis bei der Krankheit eine wichtige Rolle spielt und sogar darauf hinweist, daß die Hauptveränderungen primär vasculärer Natur sein können. *Adamantiades* (1) selbst ist der Ansicht, daß die Thrombophlebitis des Fundus oder der Extremitäten ein ständiges Begleitsymptom der Trias darstellt. *Jebejian* und *Kalfayan* (40) konnten bei ihrem Patienten die Thrombophlebitis einer Fundusvene und die dadurch entstandenen ophthalmologischen Folgen im Verlauf der Krankheit beobachten und genau beschreiben.

Die in der Literatur erwähnten plötzlichen Anschwellungen der Extremitäten oder des Gesichtes (37, 81) sind wahrscheinlich, wie auch in unserem Fall, Folgen thrombophlebitischer Schübe.

Unser Patient zeigte eine Phlebitis migrans des rechten Armes, sowie eine enorme Thrombosierung der V. cava superior und der V. anonyma dextra, was eine plötzliche, starke Schwellung von Gesicht, Hals und oberen Extremitäten, sowie ein Caput Medusae am Abdomen verursachte. Wir möchten daher betonen, daß Thrombosen beim Behçet-Syndrom sich nicht nur auf kleine Venolen (27) oder periphere Venen beschränken müssen, sondern auch große Körpervenen betreffen können.

Die in unserem Fall durchgeführten Biopsien von zwei oberflächlich gelegenen Knoten des linken Armes zeigten eine entzündliche Gefäßbeteiligung mit Thrombosierung eines größeren Gefäßes. Die Thrombosen, wie auch die anderen Manifestationen (Ulcerationen und Augensymptome), sind als Ausdruck der generalisierten Thrombophlebitis und Angiitis beim Behçet-Syndrom aufzufassen.

6. Gelenke

(1, 3, 13, 14, 17, 20, 26, 27, 28, 31, 39, 61, 62, 63, 66, 69, 70, 75, 80, 82)

Als häufige Begleiterscheinungen sind arthritische Beschwerden mit oder ohne Gelenkerguß zu erwähnen. Wir haben in der Literatur unter 106 Fällen 34 mit diesen Symptomen gefunden. Gelenkpunktate variierten von klar, serös bis trüb, gelblich-grün; aber jeglicher Versuch, Erreger nachzuweisen, blieb erfolglos. Die Gelenkergüsse sind gewöhnlich flüchtiger Natur und befallen meistens ein Gelenk. Im Fall von *France* u. Mitarb. (27) hatten Cortison und ACTH keine Wirkung auf ein entzündetes und geschwollenes Fußgelenk.

In unserem Fall bekam der Patient zu Beginn eines akuten Schubs eine schmerzhaft Schwellung der rechten Hand und des rechten Ellenbogens. Die Beschwerden sind unter kombinierter Achromycin-Ultracorten-Behandlung zurückgegangen.

7. Zentralnervensystem

(4, 10, 18, 21, 46, 52, 61, 66?, 80?)

Wir haben 9 Fälle in der Literatur gefunden, davon 4 mit letalem Ausgang (10, 21, 52). Die klinischen Symptome bei Erkrankung des Zentralnervensystems sind mannigfaltig. Man findet oft psychische Veränderungen wie Gedächtnisschwäche, Affektlabilität, Nervosität und Apathie. Oft fehlen die Abdominalreflexe; in *Knapps* Fall (46) bestand eine patellare Hyperreflexie. Andere Zeichen sind klonische Zuckungen, positiver Romberg, Ataxie, spastische Paraplegie, verlangsamte Mund- und Zungenbewegungen und oft Extremitätenschwäche mit reduzierter roher Kraft. Ein Fall von *Curth* (18) zeigte eine Oculomotorius-Parese, welche sich zurückbildete. Wir schließen daraus, daß die Veränderungen des Zentralnervensystems rückbildungsfähig sein können, wie auch im Fall von *Knapp*.

Die Meningen können verdickt sein. Histologisch erscheinen die Hirnläsionen multipel und bevorzugen den Hypothalamus und den Hirnstamm. Sie sitzen aber eher in der weißen Substanz als in der grauen. Die Erweichungsherde in der Substantia nigra sind klein und meistens um die kleineren Gefäße gelegen. *Berlin* (10) fand perivaskuläre Rundzelleninfiltrate in der Nähe des dritten Ventrikels. Pathogenetisch nehmen *Mc Menemey* und *Lawrence* (56) für die Läsionen thrombotische Verschlüsse oder andersartige Gefäßstörungen an.

Unser Fall zeigte keine Symptome seitens des Zentralnervensystems.

Ätiologie

Gilbert (31), der Staphylokokkenpyodermien nachwies, glaubte die Ursache der Erkrankung in einer Staphylokokken-Lenta-Sepsis zu finden. Deshalb nannte er die Augenerkrankung *Ophthalmia lenta*. Später (1951) war *Gilbert* (34) der Meinung, daß der *Ophthalmia lenta* eine maligne Leptospirose zugrunde liege. *Weve* (80) zog die Möglichkeit einer Allergie gegen Staphylokokken in Betracht und nannte die Erkrankung «recidivierende allergische Staphylokokken-Uveitis». *Stähli* (72) hingegen betrachtete die Pyodermien als vorübergehende Erscheinungen, und da er einen Patienten mit recidivierender Hypopyon-Iritis und kaltem Abszeß des Darmbeinkamms beobachtete, schien ihm eine tuberkulöse Ätiologie wahrscheinlich. *Von Hippel* (37) war der Meinung, daß die Augenerkrankung durch einen metastatischen, eitrigen Prozeß verursacht werde, welcher durch die Zentralgefäße der Retina und entlang den Ciliararterien fortgeleitet werde. *Lues* (16, 19, 81) und *Gonorrhöe* (66) kamen eigentlich als Ursache selten in Betracht. Da der *Bacillus crassus* als Erreger des *Ulcus vulvae acutum* (50) sehr in Frage steht, wird er für das Behçet-Syndrom kaum in Betracht kommen. *Behçet* u. a. (8, 81) empfahlen Fokalsanierung; aber es zeigte sich, daß weder Zahnextraktionen noch Tonsillektomie noch Pansinusektomie (17) noch Append-

ektomie (51) von Erfolg waren. Andere Autoren (12, 28, 62, 79) meinen, die Ätiologie sei allergisch oder rheumatisch oder es handle sich um eine schwere Form der Aphthosis (73).

Behçet (7, 8, 9) erkannte als erster den Zusammenhang der drei Hauptsymptome («all symptoms are differently localized manifestations of one and the same disease») sowie die Möglichkeit einer Virusätiologie, da er im Abstrich vom Ulcusgrund von vier Patienten Einschlußkörperchen nachgewiesen hatte. Dieser Befund ist neuerdings durch *Gottsegen* und *Korossy* (36) bestätigt worden. *Alm* und *Oeberg* (4) konnten mit Liquor und ultrafiltrierten Sputa dreier Patienten (zwei davon zeigten eine Beteiligung des Zentralnervensystems) Neuritis nervi optici, Retinitis, Uveitis, Keratitis bullosa und Encephalitis in vier Generationen von Kaninchen hervorrufen. Im Jahre 1953 wies *Sezer* (69) das Virus in subretinalem Exsudat von enucleierten Bulbi und 1956 (70) im Blut von 20 Patienten nach. Das Virus soll ca. 100 m μ groß sein (Elektronenmikroskop), und *Sezer* konnte im Serum von 12 Patienten Komplementbindungs- und Neutralisationsproben durchführen. Mit diesem Virus konnte *Sezer* bei Kaninchen nach intracerebraler Injektion Encephalitis und nach Glaskörperinjektion Iridocyclitis und Chorioretinitis mit Hypopyon hervorrufen. Im Jahre 1957 nahmen *Evans* u. Mitarb. (21) bei einem Patienten, der infolge Zentralnervensystem-Beteiligung starb, ein Stück Corpus callosum, machten eine homogenisierte Suspension in Aqua destillata und impften damit zehn Tage alte, befruchtete Hühnereier. Hernach zeigte sich deutliches Wachstum auf einem der Eier, und das Virus konnte auf andere Eier übertragen werden. Aber alle Versuche, das Virusmaterial auf Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen intracerebral, intramuskulär oder intraperitonäal zu übertragen, blieben erfolglos. Das Virus mit den Sera von elf Behçet-Kranken ergab eine positive Neutralisationsreaktion bei sechs Patienten mit einem Titer von wenigstens 1:32. Die höchsten Titer, bis zu 1:128, fanden sich bei Beteiligung des Zentralnervensystems.

Es bleiben immer noch viele Fragen offen. Wenn es sich beim Erreger um ein Virus handelt, welches geographisch so weit verbreitet ist, kann man sich fragen, warum es nicht mehr Fälle gibt. Sind etwa spezielle Bedingungen für die Ausscheidung bzw. Übertragung notwendig (z. B. Staphylokokkenvorinfektion), daß so wenige Menschen für die Ansteckung in Betracht kommen? Oder soll man die wenigen manifesten Fälle durch niedrige Virulenz des Virus mit vorwiegend stiller Feiung erklären? Andere Möglichkeiten sind abortiver Verlauf und nicht diagnostizierte Fälle. Ferner glauben andere Autoren, daß zusätzliche Faktoren verantwortlich sind, z. B. ein Virus mit sekundärer Allergie (28). Es wäre auch möglich, daß das Virus den Körper für Staphylokokkeninfekte anfälliger macht (16) oder daß es in Entzündungsherden, wie Zahnwurzel, Tonsillen, Nasennebenhöhlen usw., verborgen bleibt, bis es in die Blutwege gelangt (35). Da Staphylokokken-

manifestationen, hauptsächlich in Form von Pyodermien, aber auch in der Blutbahn (3, 16, 23, 66, 74), seit langem beim Behçet-Syndrom beobachtet werden, kann man sich auch fragen, ob das Virus – vielleicht in Symbiose mit dem Staphylococcus – für die verschiedenen Krankheitsprozesse verantwortlich gemacht werden kann.

Therapie

Wie zu erwarten, wurden verschiedenartigste therapeutische Mittel angewendet. Unter diesen befanden sich bakterielle Antigene, Pockenimpfstoff, Arsen, Wismut, Goldsalze, Sulfonamide, Antibiotica wie Penicillin, Streptomycin, Aureomycin, Terramycin, Chloromycetin, ferner ACTH, Cortison und Vitamine.

Urbanek (77) empfahl Bluttransfusionen, welche in anderen Fällen erfolglos waren (46). Fokalsanierung brachte bei allen behandelten Fällen keine Besserung des Zustandes. *Knapp* prüfte die Wirkung des Cibazols und erreichte damit einen mildereren Verlauf der Iritis mit Verhinderung der Hypopyonbildung. Ebenso erzielte er Heilung der Ulcera mit Nikotinsäureamid (47); *Ephraim* hingegen hatte damit keinen Erfolg (20). *Curths* Fälle verschlimmerten sich nach Penicillinbehandlung (17); sie erreichte jedoch mit Corticotropin eine vorübergehende Besserung der Augensymptome.

Franceschetti u. Mitarb. (29) schlugen die Anwendung von Cortison vor. *Phillips* und *Scott* (61) brachten mit 200 mg Cortison pro die akute Schübe Stillstand, während *Gottsegen* u. Mitarb. (36) bei ihrem Fall damit keine therapeutische Wirkung feststellen konnten.

Bei unserem Patienten wurde der akute Schub zum Stillstand gebracht, und die Symptome gingen unter kombinierter Achromycin-Prednison-Behandlung zurück. Die Dosierung betrug für Achromycin $\frac{3}{4}$ g pro Tag bis total 32 g, für Ultracorten 40 mg pro Tag. Die Therapie der Zukunft dürften Breitspektrumantibiotica kombiniert mit Corticosteroiden sein. Es ist möglich, daß die Fokalsanierung in unserem Fall mitgewirkt hat, weil sie von einer konsequent durchgeführten Antibiotica-Prednison-Therapie begleitet war. Darüber werden erst Beobachtungen an anderen, ebenso behandelten Fällen Aufschluß geben.

Schlußfolgerungen

An Hand zahlreicher Beschreibungen der Trias, bestehend aus Hypopyon-Uveitis und Ulcerationen von Mund und Genitalien, und des mehrfach gelungenen Virusnachweises, sind wir der Ansicht, daß man heute mit einigem Recht von einer einheitlichen Behçet-Krankheit reden kann (eine weitere Unterteilung in Fälle mit Zentralnervensystem-Beteiligung, Erythema nodosum usw. betrachten wir als fast unmöglich und auch unnötig).

Unser Fall zeigt die typische Trias: seit acht Jahren recidivierende Hypopyon-Uveitis, seit zwei Jahren recidivierende Ulcera an Mund und Scrotum,

begleitet von Thrombophlebitiden, Pyodermie, Gelenkschwellung, erythema-nodosum-artigen Herden an den Beinen und einer unspezifischen Hauthyperreaktivität. Wir konnten bei unserem Patienten auch eine in ihrer Ausdehnung ganz ungewöhnliche Thrombose der V. cava superior und der V. anonyma dextra feststellen, die zu einem weitverzweigten Kollateralkreislauf Anlaß gab mit Erweiterung der Venen des Thorax und Caput Medusae. Mit *Adamantiades* (1, 2), *France* (27) und *Jebejian* (40) glauben wir an die Wichtigkeit der Gefäßprozesse als Entstehungsursache für die verschiedenen Behçet-Erscheinungen. Ob es sich dabei um ein Virus mit besonderer Affinität zu den Gefäßen handelt oder ob die Gefäßprozesse eine hyperergische Reaktion auf den Infekt darstellen, werden erst weitere Beobachtungen zu entscheiden erlauben.

Die Hautreaktion auf intracutane Injektion steriler, physiologischer Kochsalzlösung könnte man als Test benützen; ihr negativer Ausfall aber spricht nicht gegen eine Behçetsche Krankheit. Sie scheint überhaupt im wesentlichen im Moment des Auftretens frischer Ulcera positiv auszufallen. Wichtiger ist die Tatsache, daß andere Intracutanteste durch diese unspezifische Hauthyperreaktivität vorgetäuscht werden können.

Vorerst hat die Virusätiologie viel für sich. Der Nachweis und insbesondere die Tierversuche, welche bei *Evans* u. Mitarb. (21) nicht gelungen sind, sollten wiederholt werden, bevor man die Virusätiologie eindeutig akzeptiert. Das Virus braucht nicht der alleinige Erreger zu sein, sondern kann erst in Kombination mit anderen Faktoren (Allergie, Staphylokokken, andere Bakterien oder bakterielle Antigene) pathogen werden.

Zusammenfassung

Es wird ein Fall von Behçetscher Krankheit mit der typischen Trias recidivierende Hypopyon-Iritis, Ulcera an Mund und Genitalien beschrieben. Bei diesem Fall wurden folgende Nebenerscheinungen beobachtet: Thrombophlebitiden, enorme Thrombosierung der V. cava superior mit Schwellung von Hals, Gesicht und rechtem Arm, Erweiterung der Venen des Thorax und Ausbildung eines Caput Medusae, ferner schmerzhafte Gelenkschwellungen, Pyodermien, erythema-nodosum-artige Effloreszenzen und unspezifische Hauthyperreaktivität. Wir vermuten, daß für die verschiedenen Symptome dieser Erkrankung in erster Linie vasculäre Prozesse verantwortlich sind. Unter kombinierter Breitspektrumantibiotica-Corticosteroid-Therapie ist die Krankheit zum Stillstand gekommen.

Résumé

Nous avons décrit un cas de maladie de Behçet qui montrait la triade typique: hypopyon-irite récidivante, des ulcères à la bouche et aux organes génitaux. Dans notre cas se trouvèrent les manifestations suivantes: throm-

bophlébite, une grande thrombose de la veine cave supérieure avec enflure du cou, de la face et du bras droit. Les veines du thorax étaient dilatées et formaient un caput medusae. En outre, on constate des articulations enflées et douloureuses, des pyodermies, des efflorescences comme celles de l'érythème noueux et une hypersensibilité non spécifique de la peau. Nous supposons que des procès vasculaires soient responsables de tous les différents symptômes de cette maladie. La thérapie avec des antibiotiques combinés et des corticostéroïdes a arrêté dans notre cas la propagation de la maladie.

Summary

We describe a case of Behçet's disease with the typical triad of recurring hypopyon-iritis, ulcers of the mouth and the genitals. In this case the following associated manifestations were found: thrombophlebitis, extensive thrombosis of the vena cava superior with swelling of the neck, face and right arm, dilation of the superficial thorax veins with development of a caput medusae; further, painful joint swelling, pyoderma, erythema-nodosum-like lesions, and unspecific skin hypersensitivity. We believe that vascular processes are primarily responsible for the various symptoms of this disease. Whether a virus has a special affinity towards the vessels, or whether the vascular processes are a hyperergic reaction in response to this virus infection, can only be determined after further investigation. We found that combined broad spectrum antibiotic-corticosteroid therapy stopped the progress of the disease in our case.

1. *Adamantiades, B.*: Recurrent Uveitis. *Amer. J. Ophth.* **34/I**, 447 (1951).
2. *Adamantiades, B.*: La thrombophlébite comme quatrième symptôme de l'iritis récidivante à hypopion. *Ann. Oculist. (Paris)* **179**, 143 (1946).
3. *Adamantiades, B.*: Sur un cas d'iritis à hypopion récidivant. *Ann. Oculist. (Paris)* **168**, 271 (1931).
4. *Alm, L., und Oeberg, L.*: Animal Experiments by so-called Behçet's Syndrome. *Nord. Med.* **25**, 603 (1945).
5. *Ashby, D. W., und Lazar, T.*: Erythema multiforme exsudativum major (Stevens-Johnson-Syndrome). *Lancet* **1951/I**, 1091.
6. *Babel, J.*: Iritis récidivante aphteuse à hypopion. *Ophthalmologica (Basel)* **105**, 332 (1943).
7. *Behçet, H.*: Über recidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre im Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm. Wschr.* **105**, 1152 (1937).
8. *Behçet, H.*: Kurze Mitteilung über Fokalsepsis mit aphthösen Erscheinungen an Mund, Genitalien und Veränderungen an den Augen, als wahrscheinliche Folge einer durch Virus bedingten Allgemeininfektion. *Derm. Wschr.* **107**, 1037 (1938).
9. *Behçet, H.*: Some Observations on the Clinical Picture of the so-called Triple Symptom Complex. *Dermatologica (Basel)* **81**, 73 (1940).
10. *Berlin, C.*: Behçet's Syndrome with Involvement of the Central Nervous System. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **49**, 227 (1944).
11. *Bütsch, W.*: Intermittierendes Hypopyon. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **17**, 56 (1879).
12. *Blobner, F.*: Zur recidivierenden Hypopyoniritis. *Z. Augenheilk.* **91**, 129 (1937).
13. *Blüthke, L.*: Zur Kenntnis des recidivierenden Hypopyons. *Diss. Heidelberg* 1908.

- 13a. *Boe, J., Dalgaard, J. B., und Scott, D.*: Mucocutaneous-Ocular Syndrome with Intestinal Involvement. *Amer. J. Med.* **25**, 857 (1958).
14. *Carol, W. L. L., und Ruys, A. C.*: On Aphthosis and Ulcus Vulvae Acutum. *Acta dermato-venereol.* (Stockh.) **9**, 123 (1928).
15. *Carr, G. R.*: Cellulitis and Thrombophlebitis in Behçet. *Lancet* **1957/II**, 358.
16. *Cavara, V.*: Über ein besonderes Syndrom, gekennzeichnet durch recidivierende Hypopyoniritis, verbunden mit Geschwüren des Mundes und der Geschlechtsteile und mit Hautausschlägen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **104**, 629 (1940).
17. *Curth, H. O.*: Recurrent Genito-Oral Aphthosis and Uveitis with hypopyon (Behçet's Syndrome). *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **54**, 179 (1946).
18. *Curth, H. O.*: Relapsing Iritis with Resulting Blindness; Recurrent Genital and Oral Aphthae; Migrating Polyarthritides; Erythema Nodosum?; Involvement of the Central Nervous System; Non-Specific Reactivity of the Skin. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **66**, 761 (1952).
19. *Dascalopoulos, N.*: Sur deux cas d'uvéite récidivante. *Ann. Oculist.* (Paris) **169** 387 (1932).
20. *Ephraïm, H.*: Triple Symptom Complex of Behçet. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **50**, 37 (1944).
21. *Evans, A. D., Pallis, C. A., und Spillane, J. D.*: Involvement of the Nervous System in Behçet's Syndrome, Report of 3 Cases and Isolation of Virus. *Lancet* **1957/II**, 349.
22. *Feigenbaum, A., und Kornbluth*: Posterior Ring Abscess of Metastatic Origin in Behçet's Disease. *Brit. J. Ophthal.* **30**, 729 (1946).
23. *Feigenbaum, A.*: Description of Behçet's Syndrome in the Hippocratic Third Book of Endemic Diseases. *Brit. J. Ophthal.* **40**, 355 (1956).
24. *Fomynich, V. N.*: Über pathologo-anatomische Veränderungen bei periodischer Augenentzündung der Pferde. *Sovet. Vet.* **16**, 78 (1939). *Abstr.: Zbl. ges. Ophthal.* **44**, 191 (1940).
25. *Fomynich, V. N.*: Periodische Augenentzündung beim Pferd in der Krim. *Sovet. Vet.* **16**, 64 (1939). *Abstr.: Zbl. ges. Ophthal.* **46**, 208 (1941).
26. *Foss, B.*: Die doppelseitige recidivierende Hypopyon-Uveitis. Behçet's Syndrom. *Acta ophthal.* (Kbh.) **19**, 293 (1941).
27. *France, R., Buchanan, R. N., Wilson, M. W., und Sheldon, M. B.*: Relapsing Iritis with Recurrent Ulcers of the Mouth and Genitalia (Behçet's Syndrome). *Medicine* **30**, 355 (1951).
28. *Franceschetti, A., Valerio, M., und Babel, J.*: Recurrent Aphthous Uveitis with Mucocutaneous Lesions. *Arch. Ophthal.* (Chicago) **35**, 469 (1946).
29. *Franceschetti, A., Jodassohn, W., und Paillard, R.*: Syndrome de Behçet. *Dermatologica* (Basel) **106**, 276 (1953).
30. *Gibson, R.*: A Case of Recurrent Buccal and Vulvar Ulcers. *Brit. J. Derm.* **50**, 664 (1938).
31. *Gilbert, W.*: Über die recidivierende eitrige Iridocyclitis (Iritis septica) und ihre Beziehungen zur septischen Allgemeinerkrankung. *Arch. Augenheilk.* **86**, 29 (1920).
32. *Gilbert, W.*: Über den pathologisch-anatomischen Befund bei Iridocyclitis septica (Iritis + recidivierendes Hypopyon). *Arch. Augenheilk.* **87**, 27 (1921).
33. *Gilbert, W.*: Zur Frage der Iridocyclitis mit recidivierendem Hypopyon. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **71**, 409 (1923).
34. *Gilbert, W.*: Die Ophthalmia lenta als maligne Leptospirose des Auges. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **119**, 607 (1951).
35. *Gözcü, N.*: Über einige Fälle recidivierender Stomatitis aphthosa durch ein wahrscheinlich ansteckendes Virus, begleitet von Neuritis optici und Iritis. *Türk. oftalm. Gaz.* **2**, 587 (1938). *Abstr.: Zbl. ges. Ophthal.* **44**, 701 (1940).

36. *Gottsegen, G., und Korossy, S.*: Zur nosologischen Stellung der Behçetschen Krankheit. *Derm. Wschr.* **133**, 33 (1956).
37. *von Hippel, E.*: Ein Fall von Iridocyclitis mit recidivierendem Hypopyon mit anatomischem Befund. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* **128**, 272 (1932).
38. *Jaffé, K.*: Ulcus vulvae acutum mit aphthen-ähnlichem Ulcus an Zunge. *Derm. Wschr.* **90**, 691 (1930).
39. *Jebejian, R., und Kalfayan, B.*: Observations sur un cas du nouveau syndrome oculo-bucco-génital. *Ann. Oculist. (Paris)* **178**, 335 (1942/45).
40. *Jebejian, R., und Kalfayan, B.*: Le syndrome oculo-bucco-génital. *Ann. Oculist. (Paris)* **179**, 481 (1946) (zit. von *France*).
41. *Jensen, T.*: Rückfällige aphthöse Geschwürsbildung an Mundschleimhaut und Geschlechtsteilen nebst rückfälliger Regenbogenhaut-Entzündung und Sehnervenschwund (Behçet's Syndrome). *Ugeskr. Laeg.* **1940**, 1023. Abstr.: *Zbl. ges. Ophthal.* **46**, 446 (1941).
42. *Jensen, T.*: Sur les ulcérations aphteuses de la muqueuse de la bouche et de la peau génitale combinées avec les symptômes oculaires. *Acta dermato-venereol. (Stockh.)* **22**, 64 (1941).
43. *Katzenellenbogen, I.*: Behçet's Syndrome. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **61**, 481 (1950).
44. *Katzenelsen, A.*: Ein Fall von Hypopyon-Iritis recidiva bei Erythema nodosum. *Russk. oftal. Ž.* **4**, 484 (1925). Abstr.: *Zbl. ges. Ophthal.* **16**, 127 (1926).
45. *Kawabata, H.*: Über den histologischen Befund einer Iridocyclitis recidivans mit Hypopyon. Abstr.: *Zbl. ges. Ophthal.* **35**, 209 (1936).
46. *Knapp, P.*: Beitrag zur Symptomatologie und Therapie der recidivierenden Hypopyoniritis und der begleitenden aphthösen Schleimhauterkrankungen. *Schweiz. med. Wschr.* **71**, 1288 (1941).
47. *Knapp, P.*: Zur Therapie der recidivierenden Hypopyoniritis und ihrer Begleitkrankheiten. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **108**, 502 (1942).
48. *Koepppe, L.*: Ein Fall von doppelseitigem recidivierendem Hypopyon, kombiniert mit Opticusatrophie, im Bilde der Nernstspaltlampe. *Albrecht von Graefes Arch. Ophthal.* **94**, 267 (1917).
49. *Kumer, L.*: Zur Frage des Ulcus vulvae acutum. *Arch. Derm. Syph. (Berlin)* **160**, 97 (1930).
50. *Lipschütz, B.*: Über eine eigenartige Geschwürsform des weiblichen Genitales (Ulcus vulvae acutum). *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **114**, 363 (1912) (zit. von vielen Autoren).
51. *Mach, R. S., Babel, J., und Naville, M.*: Syndromes muco-cutanés avec complications oculaires (Erythème polymorphe, Iritis récidivante aphteuse). *Helv. med. Acta* **7**, 552 (1941).
52. *Magni, S.*: Morbo di Behçet con manifestazioni meningo-encefalitiche. *Riv. oto-neuro-oftal.* **26**, 445 (1951).
53. *Magni, S.*: Le sindromi muco-cutanee oculari. *Riv. oto-neuro-oftal.* **27**, 288 (1952).
54. *Marucci, L.*: Uveite ad ipopion ed alterazioni cutanee recidivanti. *Boll. Oculist.* **19**, 355 (1940).
55. *Meyer, R.*: Über Ophthalmia lenta (recidivierende Hypopyon-Uveitis). *Diss. Basel* 1954.
56. *McMenemey, W. H., und Lawrence, B. J.*: Encephalomyelopathy in Behçet's Disease. *Lancet* **1957**/II, 353.
57. *Nakayama, N.*: Beitrag zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der sog. recidivierenden Hypopyon-Uveitis. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* **116**, 249 (1926).
58. *Neuschüler, A.*: L'iridectomia come intervento nell'ipopion recidivante. *Arch. Ottal.* **6**, 68 (1898).

59. O'Donnel, J. M.: Behçet's Triple Syndrome. *Med. J. Aust.* **1**, 730 (1947) (zit. von France u. Mitarb.).
60. Oeztürk, M. H.: Über einen Fall von Morbus Behçet. *Ophthalmologica* (Basel) **108**, 288 (1944).
61. Phillips, D. L., und Scott, J. S.: Recurrent Genital and Oral Ulceration with Associated Eye Lesions (Behçet's Syndrome). *Lancet* **1955/I**, 366.
62. Planner, H., und Remenovsky, F.: Beiträge zur Kenntnis der Ulcerationen am äußeren weiblichen Genitale. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **140**, 162 (1922).
63. Reis, W.: Augenerkrankung und Erythema nodosum. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **44**, 203 (1906).
64. Rothenspieler, K.: Sekundäre Cyclitis, auf dem Wege des Säftekreislaufes entstanden. *Zbl. prakt. Augenheilk.* **22**, 304 (1898).
65. Samek, J., und Fischer, E.: Erythema nodosum als bakterielle Metastase eines Ulcus vulvae acutum. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **158**, 729 (1929).
66. Schmidt, R.: Zum Krankheitsbild der recidivierenden Hypopyon-Uveitis. Albrecht v. Graefes *Arch. Ophthal.* **142**, 185 (1941).
67. Schultheiss-Linder, H.: Beitrag zur Symptomatologie und Therapie der die recidivierende Hypopyoniritis begleitenden Genitalulcera und über die Beziehung derselben zum Ulcus vulvae acutum Lipschütz und zu den Vitaminen des B-Komplexes. *Schweiz. med. Wschr.* **71**, 1290 (1941).
68. Schulze, E.: Behçetsche Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 469 (1958).
69. Sezer, F. N.: The Isolation of a Virus as the Cause of Behçet's Disease. *Amer. J. Ophthal.* **36**, 301 (1953).
70. Sezer, F. N.: Further Investigations on the Virus of Behçet's Disease. *Amer. J. Ophthal.* **41**, 41 (1956).
71. Sicharulidze, I.: Zur Frage der recidivierenden Hypopyoniritis im Zusammenhang mit Erythema nodosum. *Arch. Oftal. (La Paz)* **8**, 658 (1932). Abstr.: *Zbl. ges. Ophthal.* **28**, 566 (1933).
72. Stähli, J.: Zur Frage der endogenen recidivierenden Hypopyon-Iritis. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **69**, 721 (1922).
73. Touraine, A.: L'aphtose. *Presse méd.* **46/47**, 571 (1941).
74. Urbanek, J.: Über die recidivierende Hypopyon-Iritis und ihre Beziehungen zur Tuberkulose. *Z. Augenheilk.* **69**, 174 (1929).
75. Urbanek, J.: Zur Frage der Entstehung und Ätiologie der periodisch recidivierenden Hypopyon-Uveitis. *Z. Augenheilk.* **79**, 145 (1932).
76. Urbanek, J.: Fall von beidseitiger recidivierender Hypopyon-Uveitis. *Z. Augenheilk.* **83**, 357 (1934).
77. Urbanek, J.: Beidseitige recidivierende Hypopyon-Iritis. *Z. Augenheilk.* **85**, 262 (1935).
78. Weekers, L., und Reginster, H.: Un nouveau syndrome: iritis, ulcères aigus de la bouche et de la vulve. Sa parenté avec l'iritis récidivante à hypopion. *Arch. Ophtal. (Paris)* **2**, 697 (1938).
79. Weekers, L., und Reginster, H.: Contribution à l'étude de l'iritis récidivante à hypopion. (Uvéite allergique récidivante à hypopion). *Bull. Soc. belge Ophtal.* **76**, 31 (1938).
80. Weve, H.: Über recidivierende allergische Staphylokokken-Uveitis. *Arch. Augenheilk.* **93**, 14 (1923).
81. Whitwell, G. P. B.: Recurrent buccal and vulval ulcers with associated embolic phenomena in skin and eye. *Brit. J. Dermat.* **46**, 414 (1934).
82. Zeavin, B., King, M., und Gohd, R.: A Case of Behçet's Disease. *Amer. J. Ophthal.* **41**, 55 (1956).

